



パラジウムアレルギーに反応する病原性T細胞

著者	武田 裕利
号	44
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	歯博第761号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00097040

氏 名（本籍）： 武 田 裕 利

学 位 の 種 類： 博 士 （ 歯 学 ）

学 位 記 番 号： 歯 博 第 7 6 1 号

学位授与年月日： 平成 28 年 3 月 25 日

学位授与の要件： 学位規則第 4 条第 1 項該当

研究科・専攻： 東北大学大学院歯学研究科（博士課程）歯科学専攻

学位論文題目： パラジウムアレルギーに反応する病原性 T 細胞

論文審査委員：（主査）教授 小笠原 康 悦

教授 高 橋 哲

教授 菅 原 俊 二

論文内容要旨

近年、金属は硬さ、強度、耐久性、加工性に優れることから各種工業用製品、硬貨、ピアスやネックレスなどの装飾品など様々な分野で用いられている。その中でもバイオマテリアルの進歩は著しく、特に生体金属材料は整形外科や心臓血管外科のみならず、歯科領域においてもインプラント外科治療、保存、補綴治療などに用いられており、咬合を構築するうえで欠かすことができない。実際、生体金属材料は患者の生活の質（Quality of life: QOL）の向上に貢献してきた。しかしながら、生体金属材料が原因で口腔粘膜や皮膚に発赤や湿疹、水泡などを生じることがあり、いわゆる金属アレルギーを発症することがある。今後ますます高齢化が進む我が国において医療用金属材料が必要な患者の増加が予想される一方で金属アレルギー患者の増加も懸念されている。なかでも、歯科領域で特に重要なパラジウム（Pd）が原因のアレルギー患者が増加しているとの報告があり問題となっている。金属アレルギーは遅延型アレルギーに分類され、T 細胞依存性疾患として多くの研究がなされてきたが、金属アレルギー発症メカニズムは未だ不明な点が多い。

T 細胞表面には T 細胞受容体（TCR）が存在し、抗原提示細胞から抗原および主要組織適合遺伝子複合体（Major Histocompatibility Complex: MHC）の結合体から抗原提示を受ける。TCR は α 鎖と β 鎖の 2 量体を基本とした複合体を形成し、それぞれ定常領域と可変領域が存在する。この可変領域で DNA 塩基配列の違いにより、TCR は約 1×10^{18} 通りの多様性を有する。また、TCR は特異性を持ち、この約 1×10^{18} レパートリーの中から抗原に合致した受容体を遺伝子再構成によって形成できる。すなわち、感染症、がん、アレルギー、自己免疫疾患を含めた、各種疾患に対して特異的 TCR レパートリーが存在する。本研究は、T 細胞に着目し、Pd アレルギーモデルマウスを用いて Pd アレルギーにおける病原性 T 細胞ならびに特異的 TCR を明らかにした。

Pd アレルギーモデルマウスでは $CD8^+$ T 細胞と $CD4^+$ T 細胞が、免疫反応を活性化に導くサイトカ

インである IFN- γ を産生し、炎症誘発性 T 細胞として機能していた。Pd アレルギーは MHC I 欠損下では発症しなかったが、MHC II および CD4⁺ T 細胞欠損下では発症し、その際 CD8⁺ T 細胞が活性化増殖することが明らかになった。すなわち、Pd アレルギー発症には、MHC I が必須で、MHC I からの抗原提示による CD8⁺ T 細胞の活性化増殖が重要であることが判明した。さらに、 1×10^{18} 通りもある TCR レパートリーの中で、Pd に反応する TCR の特定に成功した。Pd アレルギーマウスにおいて TCR α 鎖では TRAV7-2*02 が、TCR β 鎖では TRBV13-2*01 が高頻度に発現していた。加えて、Pd に反応する TRAV7-2*02 と TRBV13-2*01 受容体をもった細胞は、CD8⁺ T 細胞である可能性が高く、特に TRAV7-2*02 を発現する CD8⁺ T 細胞が Pd アレルギーに特異的に反応する病原性 T 細胞であると考えられた。これらの知見は、金属アレルギーにおいて、特異的 TCR を指標とした新規診断法、治療法の開発に道を開くと考えられる。

審査結果要旨

審査対象論文「パラジウムアレルギーに反応する病原性 T 細胞」は、生体金属材料が原因で口腔粘膜や皮膚に発赤や湿疹、水疱などを発症する、いわゆる金属アレルギーの原因として歯科領域で近年特に問題となっているパラジウム (Pd) を対象とし、T 細胞依存性疾患である遅延型アレルギーの観点から、Pd による金属アレルギーの発症メカニズムの解明を試みた研究である。本研究では、Pd アレルギーモデルマウスを用いて Pd アレルギーにおける病原性 T 細胞ならびに特異的 T 細胞受容体 (TCR) を明らかにした。

本論文では、以下の研究結果が示された。

1) Pd アレルギーモデルマウスでは CD8⁺ T 細胞と CD4⁺ T 細胞が、免疫反応を活性化に導くサイトカインである IFN- γ を産生し、炎症誘発性 T 細胞として機能していた。

2) Pd アレルギーは主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex: MHC) class I (MHC I) 欠損下では発症しなかったが、MHC class II および CD4⁺ T 細胞欠損下では発症し、その際 CD8⁺ T 細胞が活性化増殖することが明らかになった。すなわち、Pd アレルギー発症には、MHC I が必須で、MHC I からの抗原提示による CD8⁺ T 細胞の活性化増殖が重要であることが判明した。

3) TCR は α 鎖と β 鎖の 2 量体を基本とした複合体を形成し、それぞれ定常領域と可変領域が存在する。この可変領域で DNA 塩基配列の違いにより、TCR は約 1×10^{18} 通りの多様性を有する。また、TCR は特異性をもち、この約 1×10^{18} レパートリーの中から抗原に合致した受容体を遺伝子再構成によって形成できる。本研究においては、この 1×10^{18} 通りもある TCR レパートリーの中で、Pd に反応する TCR の特定に成功した。すなわち、Pd アレルギーマウスにおいて TCR α 鎖では TRAV7-2*02 が、TCR β 鎖では TRBV13-2*01 が高頻度に発現していた。

4) Pd に反応する TRAV7-2*02 と TRBV13-2*01 受容体をもった細胞は、CD8⁺ T 細胞である可能性が高く、特に TRAV7-2*02 を発現する CD8⁺ T 細胞が Pd アレルギーに特異的に反応する病原性 T 細胞であると考えられた。

本論文で示された以上の研究成果は、本論文で研究対象とした Pd による金属アレルギーのみならず、他の金属アレルギーにおいても、特異的 TCR を指標とした新規診断法および治療法の開発に道を開くものと考えられ、今後の研究の発展が期待される。

本研究成果は、歯科領域における金属アレルギー研究引いては金属アレルギーの診断と治療への応用にも繋がりうる新規性の高い研究であり、本論文が博士 (歯学) の学位に相応しいものと判定する。